

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特許公報 (B2)

(11) 特許出願公告番号

特公平7-30122

(24) (44) 公告日 平成7年(1995)4月5日

(51) Int.Cl. <sup>8</sup> C 0 8 B 37/00 C 0 7 B 57/00	識別記号 Z 310	庁内整理番号 7433-4C 7419-4H	F 1	技術表示箇所
---	---------------	------------------------------	-----	--------

発明の数1(全8頁)

(21) 出願番号	特願昭61-114082
(22) 出願日	昭和61年(1986)5月19日
(65) 公開番号	特開昭62-270602
(43) 公開日	昭和62年(1987)11月25日

(71) 出願人	99999999 ダイセル化学工業株式会社 大阪府堺市鉄砲町1番地
(72) 発明者	岡本 佳男 兵庫県尼崎市武庫之荘東1丁目24-11
(72) 発明者	畠田 耕一 大阪府池田市旭丘3-4-11
(74) 代理人	弁理士 古谷 韶

審査官 弘實 謙二

(54) 【発明の名称】 多糖誘導体の製造方法

【特許請求の範囲】

【請求項1】 多糖の水酸基の一部とシラン処理したシリカゲルとを多官能のイソシアネート誘導体を介して化学結合させ、その後多糖の水酸基の残部に置換基を導入することを特徴とする多糖誘導体の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【産業上の利用分野】

本発明は、新規な多糖誘導体の製造方法に関する。特に、ラセミ体の光学分割剤として有用な分離剤となる多糖誘導体を提供するものである。

【従来技術と問題点】

シリカゲルに多糖誘導体を担持した充填剤は、ラセミ体の光学分割用分離剤として有用であることは知られている。しかしながら、この多糖誘導体の種類によっては、耐溶媒性が悪く、液体クロマトグラフィー用分離剤とし

て用いるとき使用できない溶離液がある。本発明者らは、多糖誘導体の持つ有用な性質を損なわずに、上記欠点を克服する方法について鋭意研究した結果、本発明に到達したのである。

【問題点を解決するための手段】

即ち本発明は、多糖の水酸基の一部とシラン処理したシリカゲルとを多官能のイソシアネート誘導体を介して化学結合させ、その後多糖の水酸基の残部に置換基を導入することを特徴とする多糖誘導体の製造方法に関するものである。

本発明における多糖とは合成多糖、天然多糖、天然物変成多糖のいずれかを問わず、光学活性であればいかなるものでも良いが、好ましくは結合様式の規則性の高いものである。例示すれば  $\beta$ -1,4-グルカン (セルロース)、 $\alpha$ -1,4-グルカン (アミロース、アミロペクチ

3

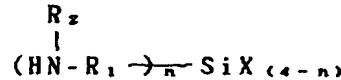
ン)、 $\alpha$ -1,6-グルカン(デキストラン)、 $\beta$ -1,6-グルカン(ブスツラン)、 $\beta$ -1,3-グルカン(例えばカードラン、シゾフィラン等)、 $\alpha$ -1,3-グルカン、 $\beta$ -1,2-グルカン(Crown Gall多糖)、 $\beta$ -1,4-ガラクタン、 $\beta$ -1,4-マンナン、 $\alpha$ -1,6-マンナン、 $\beta$ -1,2-フラクタン(イヌリン)、 $\beta$ -2,6-フラクタン(レパン)、 $\beta$ -1,4-キシラン、 $\beta$ -1,3-キシラン、 $\beta$ -1,4-キトサン、 $\beta$ -1,4-N-アセチルキトサン(キチン)、フルラン、アガロース、アルギン酸等であり、更に好ましくは高純度の多糖を容易に得ることのできるセルロース、アミロース、 $\beta$ -1,4-キトサン、キチン、 $\beta$ -1,4-マンナン、 $\beta$ -1,4-キシラン、イヌリン、カードラン等である。

これら多糖の数平均重合度(一分子中に含まれるピラノース或いはフラノース環の平均数)は5以上、好ましくは10以上であり、特に上限はないが500以下であることが取り扱いの容易さにおいて好ましい。

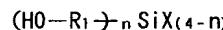
本発明において基材として用いられるシリカゲルの粒径は1  $\mu$ m~1cmであり、好ましくは1  $\mu$ m~1000  $\mu$ mであり、更に好ましくは1  $\mu$ m~300  $\mu$ mである。平均孔径は10  $\text{\AA}$ ~100  $\mu$ mであり、好ましくは50  $\text{\AA}$ ~50000  $\text{\AA}$ である。また、孔径対粒径の比は1/10以下である。

本発明に用いられるシラン処理剤としては、従来シランカップリング剤として市販されているものが好適であるが、具体的には次の一般式で示されるものが挙げられる。

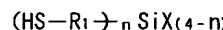
アミノ基を含むシラン処理剤



水酸基を含むシラン処理剤



メルカプタン基を含むシラン処理剤



尚、上記式中の記号の定義は次の通りである。

n:1より3までの整数で、好ましくは1である。

$\text{R}_1$ :1より30までの炭素数を持つ炭化水素又は該誘導体。

$\text{R}_2$ :水素又は1より30までの炭素数を持つ炭化水素又は該誘導体。

X:少なくとも1個はハロゲン原子又は炭素数1~5までのアルコキシ基。

本発明において、化学結合を形成せしめる多官能のイソシアネート誘導体としては、脂肪族もしくは芳香族多官能イソシアネートのいずれでもよい。具体的に例示するなら、2,4-トリレンジイソシアネート、2,6-トリレンジイソシアネート、ヘキサメチレン-1,6-ジイソシアネート、テトラメチレン-1,4-ジイソシアネート、シクロヘキサン-1,4-ジイソシアネート、ナフタレン-1,5-ジイソシアネート、ジフェニルメタン-4,4'-ジイソシアネート、キシレンジイソシアネート、ヘキサヒ

ドロキシリレンジイソシアネート、ジシクロヘキシルメタン-4,4'-ジイソシアネート、1,4-ベンゼンジイソシアネート、3,3'-ジメトキシ-4,4'-ジフェニルジイソシアネート、m-フェニレンジイソシアネート、イソホロンジイソシアネート、ポリメチレンポリフェニルイソシアネート、4,4'-ビフェニレンジイソシアネート、4-イソシアナトシクロヘキシル-4'-イソシアナトフェニルメタン、p-イソシアナトメチルフェニルイソシアネート等がある。

10 特に多官能でもジイソシアネートが好ましい。

本発明においてシリカゲルのシラン処理は、従来公知の方法で実施できる。

このシラン処理したシリカゲルに、多官能イソシアネート誘導体を介して多糖の水酸基の一部を反応させる。この反応は従来公知の方法を用いることができる。

なお、この時の化学結合の割合(架橋率)は、1~20%が好ましい。ここで架橋率とは、セルロースの水酸基と多官能イソシアネートが1対1に反応するとした際、水酸基の反応率に相当する値である。

20 ここで多糖の水酸基の一部とシラン処理したシリカゲルとを反応させると、前もって多糖をシラン処理したシリカゲルに担持させておくことが好ましい。

多糖を溶解し担持させる適当な溶媒がない場合には、多糖の水酸基を保護して担持させた後に保護基をはずすこともできる。

例えば、セルロースとトリチルクロライドを塩基の存在下で反応させ、6-0-トリチルセルロースを得る。これをクロロホルムに溶解させ、シラン処理したシリカゲルにコーティングした後、塩酸等の酸でトリチル基をはずして、セルロースのコーティングされたシリカゲルを得る。そしてシラン処理したシリカゲルに、多糖を前述の方法でコーティングした後に、乾燥不活性溶媒中で多官能イソシアネート誘導体を反応させることによって、シリカゲルと多糖を化学的に結合させた新規物質を得ることができる。

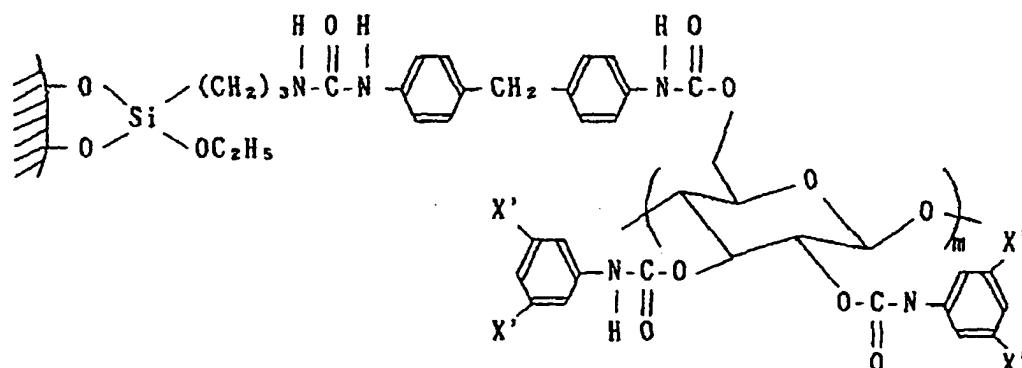
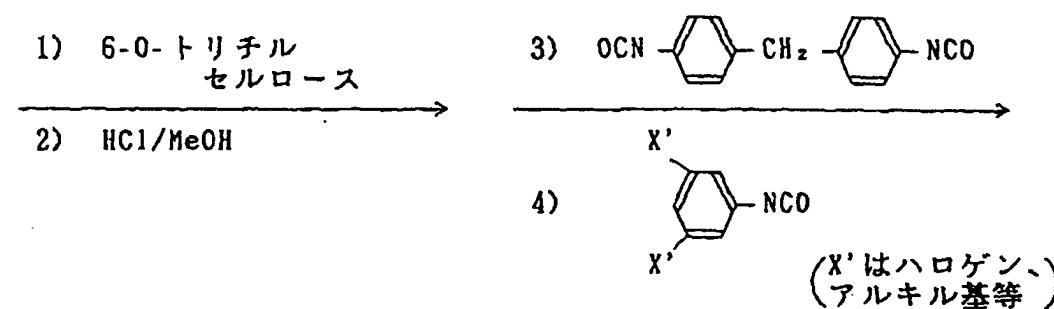
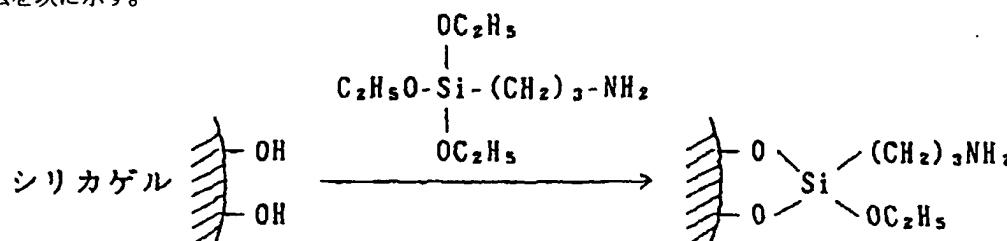
なお、シリカゲルに多糖を反応させる量は、シリカゲルに対して1~100重量%、好ましくは5~50重量%である。

ここで得られた新規物質のシリカゲルと反応した多糖の水酸基の残部と、水酸基と反応し得る官能基を有する化合物とを従来公知の方法でエステル結合、エーテル結合又はウレタン結合させることにより、水酸基の残部に置換基を導入し多糖誘導体を得ることができる。

ここで水酸基と反応し得る官能基を有する化合物とは、イソシアヌ酸誘導体、カルボン酸、エステル、酸ハライド、酸アミド、ハロゲン化物、エポキシド、アルデヒド、アルコール、或いはその他脱離基を有する化合物であればいかなるものでも良く、例えば、脂肪族、脂環族、芳香族、ヘテロ芳香族化合物などがある。

50 本発明の製造方法について多糖としてセルロースを用い

たスキームを次に示す。



(mは5以上、好ましくは10以上で500以下)

このようにしてシリカゲルに化学結合された多糖誘導体はそのままでも分離剤として使用できるが、光学分割用分離剤として使用する場合は更に加熱処理により一層優れた性能を付与することができる場合がある。加熱処理は、例えば高沸点熱媒中分散させて行うか、カラムに充填後外部から加熱することにより行う方法が容易であり好ましい。加熱温度は35°C乃至250°Cが好ましい。

また、適当な溶媒を用いて、分離能を向上させることも可能な場合がある。例えば多糖誘導体そのものを溶解する溶媒にシリカゲルに化学結合した多糖誘導体を接触させた後、多糖誘導体そのものを溶解しない溶媒に置換する場合、置換する前に一度溶媒を留去するか否かで特定化合物に対する光学分割能が大きく変化する場合があり、使用目的に応じて処理条件を適宜選択することができる。

#### [発明の効果]

本発明の製造法で得られたシリカゲルと反応した多糖誘導体は、耐溶媒性に優れ、光学分割用分離剤として最適である。

#### [実施例]

以下、本発明を実施例によって詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

40

#### 実施例1

##### ①シリカゲルの表面処理

多孔質シリカゲル (LiChrospher SI-1000, Merck社) を約180°Cで2時間真空乾燥を行い、窒素気流下でシリカゲル100gにつき金属ナトリウムで乾燥したベンゼン600ml、ピリジン6ml、3-アミノプロピルトリエトキシラン20mlの割合で各試薬を加え16時間加熱還流を行った。反応液をメタノールにそぎ入れ濾過しメタノールで洗浄した後乾燥した。

##### 50 ②セルロースが担持されたシリカゲルの調製

(a) グルコース単位で約1.5個のトリチル基が反応したトリチルセルロース0.9gをテトラヒドロフラン(THF)10mlに溶かし、上記①で得た表面処理を行ったシリカゲル3.0gに均一に振りかけ、溶媒を留去してトリチルセルロースを担持した。これにメタノール30ml、濃塩酸0.3mlをそそぎ、一晩室温に放置してトリチル基を除去した。濾過の後、メタノールで洗浄した。これにメタノール30ml、トリエチルアミン0.3mlをそそぎ、再度濾過し、メタノールで洗浄してから乾燥した。

(b) (a)と同様の方法により6.6gの表面処理したシリカゲルに2.0gのトリチルセルロースを担持してからトリチル基を除去した。

(c) (a)と同様の方法により6.6gの表面処理したシリカゲルに3.0gのトリチルセルロースを担持してからトリチル基を除去した。

③-1 架橋率12.8%セルロース3,5-ジクロロフェニルカルバメートの調製

前記②で得たセルロースを吸着させたシリカゲル(a)3.28gへ、金属ナトリウムで乾燥したトルエン(以下乾燥トルエンと称す)5mlにフェニレンジイソシアネート224mgを溶かしたものを窒素気流下でそいだ。4時間後ピリジン2mlを加えて60℃に加熱した。70時間後にIRスペクトルでNCO基の消失を確認し、3,5-ジクロロフェニルイソシアネート1.00gをピリジン4mlに溶かしたものと加えた。更にピリジン6mlをそそぎ110℃に加熱した。20時間還流させた後、グラスフィルターに取り出して濾過し、THFで洗浄し乾燥した。濾液は濃縮しヘキサンにそそぎ入れたが何も析出してこなかった。

③-2 架橋率5%セルロース3,5-ジクロロフェニルカルバメートの調製

前記②で得たセルロースを吸着させたシリカゲル(b)3.30gへ窒素気流下で4,4'-ジフェニルメタンジイソシアネート49mgを乾燥トルエン6mlに溶かしてそそぎ、ピリジン2mlを加えて60℃に加熱した。4時間後3,5-ジクロロフェニルイソシアネート700mgを10mlのピリジンに溶かして加え、100℃に加熱した。18時間後IRスペクトルでは反応溶液にNCO基の存在が確認できなかったので更に3,5-ジクロロフェニルイソシアネート100mgを加え反応を継続した。3時間後に濾過しTHFで洗浄し乾燥した。濾液は濃縮しヘキサンにそそぎ入れ析出した白色沈澱を濾過してグラスフィルターに集め真空乾燥を行い0.38gを得た。

③-3 架橋率3%セルロース3,5-ジクロロフェニルカルバメートの調製

前記②で得たセルロースを吸着させたシリカゲル(c)3.27gへ、乾燥トルエン10mlをそそぎ、3,5-ジクロロフェニルイソシアネート30mgを加えよく振り混ぜた。1時間後4,4'-ジフェニルメタンジイソシアネートを61mg加え窒素気流下で90℃に加熱し、30分後ピリジン5mlを加えた。20時間加熱した後、室温に戻し、3,5-ジクロ

ロフェニルイソシアネート1.3gを加えCaCl<sub>2</sub>管を通じた大気開放下で16時間、120℃に加熱し反応させた。グラスフィルターに取り出し濾過しTHFで洗浄して真空乾燥を行った。濾液は濃縮しヘキサンにそそぎ入れ、析出した白色沈澱をグラスフィルターに集め真空乾燥を行い0.18gを得た。

③-4 架橋率5%セルロース3,5-ジメチルフェニルカルバメートの調製

前記②で得たセルロースを吸着させたシリカゲル(b)

10 3.3gへ、窒素気流下で乾燥トルエン5mlに溶かした4,4'-ジフェニルメタンジイソシアネート47.6mgをそそぎ、よく混ぜてからピリジン2mlを加え60℃に加熱した。4時間後ピリジン20mlをそいでから3,5-ジメチルフェニルイソシアネート0.8mlを加え110℃に加熱した。16時間後グラスフィルターに取り出して濾過しTHFで洗浄し、乾く前にメタノールで洗浄してから乾燥した。濾液は濃縮しメタノールにそそぎ入れ、析出した白色沈澱をグラスフィルターに集め真空乾燥を行い0.17gを得た。

③-5 架橋率3%セルロース3,5-ジメチルフェニルカルバメートの調製

前記②で得たセルロースを吸着させたシリカゲル(c)

20 3.3gへ、窒素気流下で乾燥トルエン8mlをそそぎ、4,4'-ジフェニルメタンジイソシアネート61mgを加えてよく振り混ぜてから80℃に加熱し、2時間後ピリジン2mlを加えた。3時間後3,5-ジメチルフェニルイソシアネート2mlとピリジン5mlを加え120℃に加熱し反応させた。16時間後グラスフィルターに取り出して濾過し、THFで洗浄し乾燥した。濾液は濃縮しヘキサンにそそぎ入れ、析出した白色沈澱をグラスフィルターに集め真空乾燥を行い0.96gを得た。

得られた多糖誘導体③-1～③-5の元素分析値、架橋率、結合量を表-1に示す。

ここに結合量とは、得られた充填剤中でセルロース誘導体の占める重量%を示す。

表 - 1

多糖 誘導 体No.	元素分析値				架橋 率 (%)	結合量 (wt%)
	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)		
③-1	10.91	0.74	1.79	4.87	12.8	20.0
③-2	8.07	0.57	0.86	4.10	5.0	13.8
③-3	12.79	0.81	1.58	7.38	3.0	26.3
③-4	8.89	0.93	0.87	—	5.0	12.1
③-5	15.00	1.40	1.43	—	3.0	21.7

応用例 1

①光学分割用カラムの作製

実施例で調製した各種の多糖誘導体を充填剤として用い、長さ25cm、内径0.46cmのステンレススチール製のカラムにスラリー充填法で充填した。吸着力の小さい化合物に対する理論段数は2,000～6,000段であった。

## ②光学分割

高圧液体クロマトグラフィー (HPLC) には日本分光製の TRIOTAR-II、TRIOTAR-IIp、BIP-1の3台を使用した。検知器は紫外吸収測定に日本分光製のUVIDE-100111又はVを、施光性測定に日本分光製のDIP-181C (セル:長さ5cm、内径0.3cm) を使用した。溶離液の流速は0.5ml/min、温度は25°Cの条件下で行った。

容量比 ( $k'_1$ ) =

( (対掌体の保持時間) - (デッドタイム) )

(デッドタイム)

$$\text{分離係数} (\alpha) = \frac{\text{より強く吸着される対掌体の容量比}}{\text{より弱く吸着される対掌体の容量比}}$$

分離度 (Rs) =

2 \times (より強く吸着される対掌体とより弱く吸着される対掌体の両ピーク間の距離)

両ピークのバンド幅の合計

表 一 2

ラセミ化合物	③-1 [架橋率12.8%]		
	$k'_1$	$\alpha$	Rs
	0.49(+)	1.34	1.11
	1.14(-)	1.22	0.77
	2.25(-)	1.16	0.87
	0.46(-)	1.14	-

11

12

ラセミ化合物	③-1(架橋率12.8%)		
	$k'_1$	$\alpha$	Rs
	0.88(+)	1.17	—
	0.34(+)	1.24	—

表 一 3

ラセミ化合物	③-2(架橋率5%)			③-3(架橋率3%)			比較品(被覆型)		
	$k'_1$	$\alpha$	Rs	$k'_1$	$\alpha$	Rs	$k'_1$	$\alpha$	Rs
	0.37(+)	1.54	1.71	0.86(+)	1.54	2.22	0.56(+)	1.84	4.20
	1.13(-)	1.31	1.33	2.23(-)	1.20	0.72	1.62(+)	1.11	0.75
	0.32(-)	1.27	—	0.52(-)	1.38	—	0.28(-)	1.38	0.83
	0.47(+)	≈1	—	0.81(+)	1.10	—	0.40(+)	1.29	0.84
	1.31(-)	1.12	0.84	3.06(-)	1.11	—	—	—	—
	1.90(-)	1.23	1.60	4.47(-)	1.24	1.66	2.65(-)	1.26	1.95

ラセミ化合物	③-2(架橋率5%)			③-3(架橋率3%)			比較品(被覆型)		
	$k'_1$	$\alpha$	Rs	$k'_1$	$\alpha$	Rs	$k'_1$	$\alpha$	Rs
	0.71(+)	1.22	—	1.42(+)	1.24	—	—	—	—
	2.86(+)	1.04	—	—	—	—	—	—	—
	0.92(+)	1.20	0.92	1.80(+)	1.20	0.70	0.87(+)	1.65	3.89
Co(acac) <sub>3</sub>	3.61(+)	1.18	0.53	3.61(+)	1.40	0.93	0.76(+)	1.82	4.06
	2.55	1.71	2.93	—	—	—	2.69(+)	2.36	8.90
	0.54	2.05	2.59	—	—	—	—	—	—

表 4

ラセミ化合物	③-4(架橋率5%)			③-5(架橋率3%)			比較品(被覆型)		
	$k'_1$	$\alpha$	Rs	$k'_1$	$\alpha$	Rs	$k'_1$	$\alpha$	Rs
	0.41(+)	1.27	1.10	0.74(—)	1.18	—	0.74(—)	1.68	—
	1.05(—)	3.51	6.95	1.86(—)	4.02	6.09	2.36(—)	1.83	—
	1.12(—)	1.70	2.89	1.91(—)	2.03	2.95	2.13(—)	2.59	—

ラセミ化合物	③-4[架橋率5%]			③-5[架橋率3%]			比較品(被覆型)		
	$k'_1$	$\alpha$	Rs	$k'_1$	$\alpha$	Rs	$k'_1$	$\alpha$	Rs
	0.85(+)	1.14	0.61	1.54(+)	1.14	—	1.37(+)	1.34	—
	0.96(—)	1.09	0.40	1.62(—)	1.16	0.80	1.47(—)	1.41	—
	0.81(—)	1.20	1.28	1.27(—)	1.26	1.30	1.17(—)	1.15	—
	1.06	≈1	—	1.64(+)	1.20	—	0.83(+)	3.17	—
	1.77(+)	1.15	1.25	2.97(+)	1.24	1.31	2.43(+)	1.58	—

## 応用例2

実施例1中の多糖誘導体③-5を充填剤として作成した光学分割用カラムの加熱処理条件の光学分割能への影響を表-5に示す。

尚、充填剤の加熱処理は次の様にして行った。

カラム内溶媒をヘキサン-2-プロパノール9:1の混合溶媒とし外部水槽に浸漬し、水槽の温度を各々45, 60, 65°Cに変えた。処理時間は各々1時間とした。また、カラ

ム内溶媒をトルエン-2-プロパノール9:1混合溶媒とし、沸騰水に1時間浸漬し、100°Cの加熱処理を行った。

上記トルエン-2-プロパノール混合溶媒に代え、キシレン又はデカリン-2-プロパノール9:1とし、モノクロロベンゼン還流下に1時間置いて130°Cの加熱処理を行った。

表 - 5

	$k'_1$	$\alpha$	Rs	$k'_1$	$\alpha$	Rs
未処理	0.74(—)	1.18	—	1.62(—)	1.16	0.80
45°C	0.73(—)	1.24	1.08	—	—	—
65°C	0.72(—)	1.33	1.39	1.68(—)	1.18	1.09
100°C	0.77(—)	1.51	2.24	1.79(—)	1.21	1.41
130°C	0.90(—)	1.62	3.12	1.74(—)	1.24	0.99